

中图分类号: R965; R25 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)16-0040-08
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.16.011



蓝芩口服液治疗上呼吸道感染作用机制网络药理学研究*

许昊男¹, 王兆耀², 吴慧敏², 许蕾^{3△}

(1. 江苏省人民医院, 江苏 南京 210029; 2. 江苏省苏州市独墅湖医院, 江苏 苏州 215000; 3. 中国人民解放军东部战区总医院, 江苏 南京 210002)

摘要:目的 探讨蓝芩口服液治疗上呼吸道感染(URTI)可能的活性成分和作用机制。方法 利用中药系统药理学分析平台(TCMSP)和中药综合数据库(TCMID)检索蓝芩口服液的潜在活性成分,并预测其作用靶点,利用 GeneCards 获取 URTI 的疾病靶点,将共有靶点与活性成分导入 Cytoscape 3.7.2 软件,获取中药-成分-共有靶点-疾病相互作用网络及核心活性成分,利用 String 11.0 数据库获得共有靶点蛋白相互作用网络及核心靶点;通过 Metascape 数据库和 R 包分别进行基因本体论(GO)功能富集和京都基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。利用 Autodock 软件对节点度值排名前 10 的核心活性成分及核心靶点进行分子对接验证。结果 共获得 119 个潜在活性成分、240 个作用靶点、213 个共有靶点,其中核心活性成分包括槲皮素、 β -谷甾醇、豆甾醇等,核心靶点包括 AKT1、TP53、MAPK1 等。KEGG 通路主要涉及白细胞介素 17(IL-17)信号通路、肿瘤坏死因子(TNF)信号通路、病毒感染通路等。分子对接结果显示,核心活性成分与核心靶点具有较好的结合活性。结论 蓝芩口服液治疗 URTI 的可能机制是通过槲皮素等核心成分作用于 AKT1 等靶点发挥作用。

关键词: 蓝芩口服液; 上呼吸道感染; 网络药理学; 分子对接; 作用机制

Mechanism of Lanqin Oral Liquid in the Treatment of Upper Respiratory Tract Infection Based on Network Pharmacology

XU Haonan¹, WANG Zhaoyao², WU Huimin², XU Lei³

(1. Jiangsu Province Hospital, Nanjing, Jiangsu, China 210029; 2. Suzhou Dushu Lake Hospital, Suzhou, Jiangsu, China 215000; 3. General Hospital of Eastern Theater Command of the Chinese PLA, Nanjing, Jiangsu, China 210002)

Abstract: Objective To investigate the possible active ingredients and mechanism of Lanqin Oral Liquid in the treatment of upper respiratory tract infection (URTI). **Methods** The potential active ingredients of Lanqin Oral Liquid were searched and the related targets were predicted by the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP) and Traditional Chinese Medicine Integrated Database (TCMID). The targets of URTI were obtained by the GeneCards. The common

*基金项目: 江苏省研究型医院学会精益化用药-石药专项科研基金项目[JY202137]。

第一作者: 许昊男, 男, 硕士, 主管药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)cpuxhn@163.com。

△通信作者: 许蕾, 女, 硕士, 主管药师, 研究方向为网络药理学、药物分析学, (电子信箱)18356002797@163.com。

- [8] 朱戈丽, 喻业安, 陈晚先, 等. 百令胶囊联合还原型谷胱甘肽对单侧输尿管梗阻模型大鼠肾脏纤维化的影响[J]. 微循环杂志, 2019, 29(1): 52-55.
- [9] XUE M, PENG N, ZHU X, et al. Hsa_circ_0006872 promotes cigarette smoke-induced apoptosis, inflammation and oxidative stress in HPMECs and BEAS-2B cells through the miR-145-5p/NF- κ B axis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2021, 534: 553-560.
- [10] WANG M, ZHANG Y, XU M, et al. Roles of TRPA1 and TRPV1 in cigarette smoke-induced airway epithelial cell injury model[J]. Free Radic Biol Med, 2019, 134: 229-238.
- [11] 楼滢, 王晓宇, 张鹏, 等. 百令胶囊联合呼吸康复训练治疗慢性阻塞性肺疾病及对血气指标、肺功能研究[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(2): 421-424.
- [12] ZHANG J, XU Z, KONG L, et al. miRNA-486-5p promotes COPD progression by targeting HAT1 to regulate the TLR4-Triggered inflammatory response of alveolar macrophages[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2020, 15: 2991-3001.
- [13] GU W, YUAN Y, WANG L, et al. Long non-coding RNA TUG1 promotes airway remodelling by suppressing the miR-145-5p/DUSP6 axis in cigarette smoke-induced COPD[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(11): 7200-7209.
- [14] FARHOOD B, HOSEINI-GHAHFAROKHI M, MOTEVASELI E, et al. TGF- β in radiotherapy: Mechanisms of tumor resistance and normal tissues injury[J]. Pharmacol Res, 2020, 155: 104745.
- [15] QIN H, WEN HT, GU KJ, et al. Total extract of Xin Jia Xuan Bai Cheng Qi decoction inhibits pulmonary fibrosis via the TGF- β /Smad signaling pathways in vivo and in vitro[J]. Drug Des Devel Ther, 2019, 13: 2873.
- [16] HU HH, CHEN DQ, WANG YN, et al. New insights into TGF- β /Smad signaling in tissue fibrosis[J]. Chem Biol Interact, 2018, 292: 76-83.

(收稿日期: 2022-08-02; 修回日期: 2023-04-10)

targets and active ingredients were imported into the Cytoscape 3.7.2 software to obtain the interaction network of traditional Chinese medicine (TCM) – ingredients – common targets – disease and the core active ingredients. The protein – protein interaction (PPI) network of common targets and core targets were obtained by the String 11.0 database. Gene Ontology (GO) function enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis were performed by the Metascape database and R package respectively. The top 10 core active ingredients and core targets with high node degree were selected for molecular docking verification by the Autodock software. **Results** A total of 119 potential active ingredients, 240 targets and 213 common targets were obtained. Core active ingredients included quercetin, β – sitosterol, stigmasterol and so on. Core targets included AKT1, TP53, MAPK1 and so on. The KEGG pathway mainly involved the interleukin – 17 (IL – 17) signaling pathway, tumor necrosis factor (TNF) signaling pathway, virus infection pathway and so on. The results of molecular docking showed that the core active ingredients could be docked well with core targets. **Conclusion** Lanqin Oral Liquid may act on AKT1 and other targets through quercetin and other core ingredients in the treatment of URTI.

Key words: Lanqin Oral Liquid; upper respiratory tract infection; network pharmacology; molecular docking; mechanism

上呼吸道感染(URTI)是婴幼儿常见且多发的疾病,主要由病毒、细菌等感染所致鼻、咽、扁桃体等部位产生炎症,从而出现咳嗽、流涕、发烧等多种症状,易引起并发症,且传染性较强,需及时治疗^[1]。临床常用治疗药物为磷酸奥司他韦,疗效较好,但患儿用药后可能出现恶心呕吐、皮肤红疹等不良反应,用药安全性欠佳^[2-3]。蓝芩口服液由板蓝根、黄芩、栀子、黄柏、胖大海5味中药组方,有清热解毒、利咽消肿功效,其不良反应较少,尤其适用于治疗婴幼儿 URTI。目前,蓝芩口服液已广泛应用于治疗小儿手足口病^[4]、流行性腮腺炎^[5]、水痘^[6]、急性扁桃体炎^[7]、疱疹性咽峡炎^[8]、流行性感冒(简称流感)^[9-10]等 URTI。但其复杂的物质基础和药物相互作用导致传统药理学研究手段不易探寻其药效机制。鉴于此,本研究中借助网络药理学筛选蓝芩口服液的活性成分和作用靶点,探索其药效途径,分析不同组分对不同环节的作用机制,为临床治疗 URTI 提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 蓝芩口服液活性成分及靶点筛选

以“板蓝根”“黄芩”“栀子”“黄柏”“胖大海”为关键词,分别检索中药系统药理学分析平台(TCMSP, <http://tcmsp-e.com/tcmsp.php>)和中药综合数据库(TCMID, <http://www.megabionet.org/tcmid/>),预测蓝芩口服液的活性成分及作用靶点。以口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$ 和类药性(DL) ≥ 0.18 为筛选条件,保留符合条件的潜在活性成分和作用靶点。

1.2 URTI 靶点的筛选及共有靶点确定

以“upper respiratory tract infections”“upper respiratory infections”为关键词,检索 GeneCards(<https://www.genecards.org/>)疾病靶点数据库,预测并收集 URTI 相关靶点,再将 URTI 的疾病靶点与蓝芩口服液作用靶点相映射,取交集得到共有靶点(即蓝芩口服液参与治疗 URTI 的潜在作用靶点)。利用 Uniprot (<https://www.uniprot.org/>)数据库,限定物种为“Homo Sapiens”,将共有靶点的蛋白名称规范为人源的标准基因名称,作为靶点的标准化名称。

1.3 中药 – 成分 – 共有靶点 – 疾病相互作用网络构建

将获得的共有靶点及潜在活性成分导入 Cytoscape 3.7.2 软件,绘制蓝芩口服液与 URTI“中药 – 成分 – 共有靶点 – 疾病”网络图,以不同颜色的节点(node)分别表示药材、活性成分、靶点,成分和靶点以边(edge)相连。利用 Network Analyzer 工具对网络进行拓扑学性质分析,计算蛋白相互作用(PPI)网络中各节点的节点度值(degree),degree 的大小表示对应节点在网络中的关键度,依据 degree 降序排列,获得蓝芩口服液的核心成分。

1.4 PPI 网络构建

将获得的共有靶点上传至 String 11.0 数据库(<https://www.string-db.org/>),设定物种为“Homo sapiens”,选定 interaction score > 0.7 ,进行蛋白与蛋白相互作用分析,将其导入 Cytoscape 3.7.2 软件进行可视化处理,并利用软件中 Network Analyzer 工具计算 degree 等拓扑参数,以 degree 不小于所有 degree 中位数的 2 倍为筛选条件,确定具有重要贡献的核心靶点。

1.5 富集分析

将核心靶点通过 Metascape 数据库(<http://metascape.org/gp/index.html>)进行基因本体论(GO)功能富集分析,通过 R 包 clusterProfiler 进行京都基因与基因组百科全书(KEGG)信号通路富集分析,获得蓝芩口服液对 URTI 可能的作用机制通路。设定 $P < 0.01$,并按 P 值从小到大排序,获取 GO 功能富集分析中分子功能(MF)、细胞组成(CC)和生物过程(BP)的前 10 个条目,以及 KEGG 通路富集分析中的信号通路,并分别以条形图和气泡图进行可视化展示。

1.6 分子对接验证

在 RCSB(<https://www.rcsb.org/>)数据库中下载核心靶点的立体结构,在 TCMSF 数据库中获得核心成

分的立体结构。应用分子对接模拟软件 AutoDock 对 degree 排名前 10 的核心成分和核心靶点进行受体 - 配体对接模拟计算,采用拉马克遗传算法进行半柔性对接,设置运行次数为 50 次,最大能量评价次数为 2 500 000 次,模拟得到最低结合能,验证二者能否较好地结合。

2 结果

2.1 蓝芩口服液的潜在活性成分和作用靶点

检索到蓝芩口服液 5 味组方药材的 522 个潜在活

性成分和 541 个作用靶点,筛选后得到 119 个潜在活性成分,具体药物代谢动力学参数见表 1 (其中 _qt 表示成分失糖苷键)。潜在活性成分中,板蓝根 39 个、黄芩 36 个、栀子 15 个、黄柏 38 个、胖大海 5 个,重复成分 8 个 (为多个药材共有)。对蓝芩口服液活性成分对应靶点蛋白进行标准化处理,其中板蓝根、黄芩、栀子、黄柏、胖大海对应靶点分别有 104, 108, 177, 184, 35 个;去重后,共得到 240 个靶点。

表 1 潜在活性成分的药物代谢动力学参数

Tab. 1 Pharmacokinetics parameters of potential active ingredients

Mol ID	Molecule Name	OB (%)	DL	Mol ID	Molecule Name	OB (%)	DL
MOL000073	ent - Epicatechin	48.96	0.24	MOL001942	isoimperatorin	45.46	0.23
MOL000098	quercetin	46.43	0.28	MOL002322	isovitexin	31.29	0.72
MOL000173	wogonin	30.68	0.23	MOL002636	Kihadalactone A	34.21	0.82
MOL000228	(2 <i>R</i>) - 7 - hydroxy - 5 - methoxy - 2 - phenylchroman - 4 - one	55.23	0.20	MOL002651	Dehydrotanshinone II _A	43.76	0.40
MOL000358	β - sitosterol	36.91	0.75	MOL002641	Phellavin_qt	35.86	0.44
MOL000359	sitosterol	36.91	0.75	MOL002643	delta 7 - stigmastenol	37.42	0.75
MOL000422	kaempferol	41.88	0.24	MOL002644	Phellopterin	40.19	0.28
MOL000449	Stigmasterol	43.83	0.76	MOL002331	<i>N</i> - Methylflindersine	32.36	0.18
MOL000552	5,2' - Dihydroxy - 6,7,8 - trimethoxyflavone	31.71	0.35	MOL002652	delta 7 - Dehydrosophoramine	54.45	0.25
MOL000525	Norwogonin	39.40	0.21	MOL002656	dihydroniloticin	36.43	0.81
MOL000622	Magnograndiolide	63.71	0.19	MOL002659	kihadinan A	31.60	0.70
MOL000762	Palmidin A	35.36	0.65	MOL002660	niloticin	41.41	0.82
MOL000785	palmatine	64.60	0.65	MOL002662	rutaecarpine	40.30	0.60
MOL000787	Fumarine	59.26	0.83	MOL002663	Skimmianin	40.14	0.20
MOL000790	Isocorypalmine	35.77	0.59	MOL002666	Chelerythrine	34.18	0.78
MOL000953	Cholesterol	37.87	0.68	MOL002668	Worenine	45.83	0.87
MOL001131	phellamurin_qt	56.60	0.39	MOL002670	Cavidine	35.64	0.81
MOL001406	crocetin	35.30	0.26	MOL002671	Candletoxin A	31.81	0.69
MOL001454	berberine	36.86	0.78	MOL002672	Hericenone H	39.00	0.63
MOL001455	(<i>S</i>) - Canadine	53.83	0.77	MOL002673	Hispidone	36.18	0.83
MOL001458	coptisine	30.67	0.86	MOL002714	baicalein	33.52	0.21
MOL001490	bis[(2 <i>S</i>) - 2 - ethylhexyl]benzene - 1,2 - dicarboxylate	43.59	0.35	MOL002879	Diop	43.59	0.39
MOL001494	Mandenol	42.00	0.19	MOL002883	Ethyl oleate (NF)	32.40	0.19
MOL001506	Supraene	33.55	0.42	MOL002894	berberrubine	35.74	0.73
MOL001663	(4 <i>aS</i> , 6 <i>aR</i> , 6 <i>aS</i> , 6 <i>bR</i> , 8 <i>aR</i> , 10 <i>R</i> , 12 <i>aR</i> , 14 <i>bS</i>) - 10 - hydroxy - 2,2,6 <i>a</i> , 6 <i>b</i> , 9,9,12 <i>a</i> - heptamethyl - 1,3,4,5,6,6 <i>a</i> , 7,8,8 <i>a</i> , 10,11,12,13,14 <i>b</i> - tetradecahydronicene - 4 <i>a</i> - carboxylic acid	32.03	0.76	MOL001734	3 - { [(2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 6 <i>S</i>) - 3,5 - dihydroxy - 6 - (1 <i>H</i> - indol - 3 - yloxy) - 4 - oxooxan - 2 - yl] methoxy } - 3 - oxopropionic acid	85.87	0.47
MOL001689	acacetin	34.97	0.24	MOL002908	5,8,2' - Trihydroxy - 7 - methoxyflavone	37.01	0.27
MOL001721	Isaindigodione	60.12	0.41	MOL002909	5,7,2,5 - tetrahydroxy - 8,6 - dimethoxyflavone	33.82	0.45
MOL001722	2 - <i>O</i> - beta - <i>D</i> - glucopyranosyl - 2 <i>H</i> - 1,4 - benzoxazin - 3(4 <i>H</i>) - one	43.62	0.31	MOL001726	pinoresinol - 4 - <i>O</i> - beta - <i>D</i> - apiosyl - beta - <i>D</i> - glucopyranoside	36.45	0.51
MOL002910	Carthamidin	41.15	0.24	MOL002911	2,6,2',4' - tetrahydroxy - 6' - methoxychalcone	69.04	0.22
MOL001728	3 - [2' - (5' - hydroxymethyl) furyl] - 1(2 <i>H</i>) - isoquinoline - 7 - <i>O</i> - BETA - <i>D</i> - glucoside_qt	51.74	0.18	MOL002913	Dihydrobaicalin_qt	40.04	0.21
MOL001733	Eupatorin	30.23	0.37	MOL002914	Eriodictiol (flavanone)	41.35	0.24
				MOL002915	Salvigenin	49.07	0.33

续表 1 潜在活性成分的药物代谢动力学参数
Continued Tab. 1 Pharmacokinetics parameters of potential active ingredients

Mol ID	Molecule Name	OB (%)	DL	Mol ID	Molecule Name	OB (%)	DL
MOL002897	epiberberine	43.09	0.78	MOL001941	Ammidin	34.55	0.22
MOL001735	Dinatin	30.97	0.27	MOL002917	5,2',6' - Trihydroxy - 7,8 - dimethoxyflavone	45.05	0.33
MOL001736	(-) - taxifolin	60.51	0.27	MOL002925	5,7,2',6' - Tetrahydroxyflavone	37.01	0.24
MOL001749	bis[(2R) - 2 - ethylhexyl]benzene - 1,2 - dicarboxylate	43.59	0.35	MOL002926	dihydrooroxilin A	38.72	0.23
MOL001750	glucobrassicin	66.02	0.48	MOL002927	Skullcapflavone II	69.51	0.44
MOL001755	24 - Ethylcholest - 4 - en - 3 - one	36.08	0.76	MOL002928	oroxilin a	41.37	0.23
MOL001756	quindoline	33.17	0.22	MOL002932	Panicolin	76.26	0.29
MOL001767	hydroxyindirubin	63.37	0.30	MOL002933	5,7,4' - Trihydroxy - 8 - methoxyflavone	36.56	0.27
MOL001769	beta - sitosterol dodecantate	34.57	0.57	MOL002934	Neobaicalein	104.34	0.44
MOL001771	poriferast - 5 - en - 3beta - ol	36.91	0.75	MOL002937	2β - Phenyl - 2,3 - Dihydro - 5,7 - Dihydroxy -	66.06	0.23
MOL001782	(2Z) - 2 - (2 - oxindolin - 3 - ylidene)indolin - 3 - one	48.40	0.26		6 - Methoxy - 4H - 1 - Benzopyran - 4 - one		
MOL001779	Sinoacutine	49.11	0.46	MOL003095	5 - hydroxy - 7 - methoxy - 2 - (3,4,5 - trime-	51.96	0.41
MOL001781	Indigo	38.20	0.26		thoxyphenyl)chromone		
MOL001774	Ineketone	37.14	0.30	MOL004561	Sudan III	84.07	0.59
MOL001783	2 - (9 - ((3 - methyl - 2 - oxopent - 3 - en - 1 -	64.00	0.57	MOL005438	campesterol	37.58	0.71
	yl)oxy) - 2 - oxo - 1,2,8,9 - tetrahydrofuro[2,3 -			MOL006327	sterculin A	32.10	0.80
	h]quinolin - 8 - yl)propan - 2 - yl acetate			MOL001828	3 - [(3,5 - dimethoxy - 4 - oxo - 1 - cyclohexa -	51.84	0.56
MOL001790	Linarin	39.84	0.71		2,5 - dienyldiene) methyl] - 2,4 - dihydro -		
MOL001792	4',7 - Dihydroxyflavanone	32.76	0.18		1H - pyrrolo[2,1 - b]quinazolin - 9 - one		
MOL001793	(E) - 2 - [(3 - indole)cyanomethylene -] - 3 - indolinone	54.59	0.32	MOL006401	melianone	40.53	0.78
MOL001798	neohesperidin_qt	71.17	0.27	MOL006413	phellochin	35.41	0.82
MOL001800	rosasterol	35.87	0.75	MOL006422	thalifendine	44.41	0.73
MOL001803	Sinensetin	50.56	0.45	MOL007245	3 - Methylkempferol	60.16	0.26
MOL001804	Stigmasta - 5,22 - diene - 3beta,7alpha - diol	43.04	0.82	MOL008206	Moslosooflavone	44.09	0.25
MOL001806	Stigmasta - 5,22 - diene - 3beta,7beta - diol	42.56	0.83	MOL009038	Genipin 1 - β - Gentiobioside	45.58	0.83
MOL001810	6 - (3 - oxoindolin - 2 - ylidene)indolo[2,1 - b]quinazolin -	45.28	0.89	MOL009729	methyl (E) - nonadec - 10 - enoate	30.66	0.19
	12 - one			MOL010205	Flexricin P - 1	36.30	0.19
MOL001814	(E) - 3 - (3,5 - dimethoxy - 4 - hydroxy - benzylidene) -	57.18	0.25	MOL010415	11,13 - Eicosadienoic acid, methyl ester	39.28	0.23
	2 - indolinone			MOL012245	5,7,4' - trihydroxy - 6 - methoxyflavanone	36.63	0.27
MOL001820	(E) - 3 - (3,5 - dimethoxy - 4 - hydroxyb - enzyldiene) -	65.17	0.25	MOL012246	5,7,4' - trihydroxy - 8 - methoxyflavanone	74.24	0.26
	2 - indolinone			MOL012266	rivularin	37.94	0.37
MOL006392	dihydroniloticin	36.43	0.82	MOL013352	Obacunone	43.29	0.77
MOL001833	Glucobrassicin - 1 - Sulfonate_qt	42.52	0.24				

2.2 蓝芩口服液治疗 URTI 的潜在靶点

去重后得到 URTI 靶点 7 893 个,与蓝芩口服液的作用靶点取交集,得共有靶点 213 个,即为蓝芩口服液治疗 URTI 的潜在靶点,详见图 1。

2.3 中药 - 成分 - 共有靶点 - 疾病相互作用网络

相应网络见图 2,共包括 312 个节点和 1 727 条边。根据 degree 降序排列前 10 的成分依次为槲皮素、β - 谷甾醇、豆甾醇、山柰酚、刺槐素、巴马汀、N - 甲基芸香碱、汉黄芩素、黄芩素和小檗碱,拓扑学性质见表 2。

2.4 PPI 网络

PPI 网络见图 3。图中共涉及 203 个节点和 1 653 条

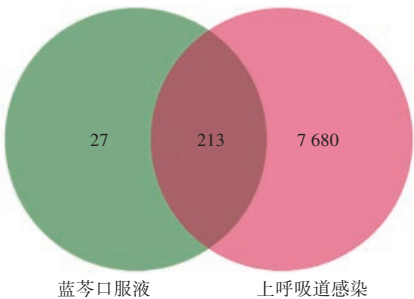


图 1 蓝芩口服液对上呼吸道感染潜在作用靶点维恩图
Fig.1 Venn diagram of potential targets of Lanqin Oral Liquid in the treatment of URTI

边,其中节点越大 degree 越大,边越粗评分越高,即关系

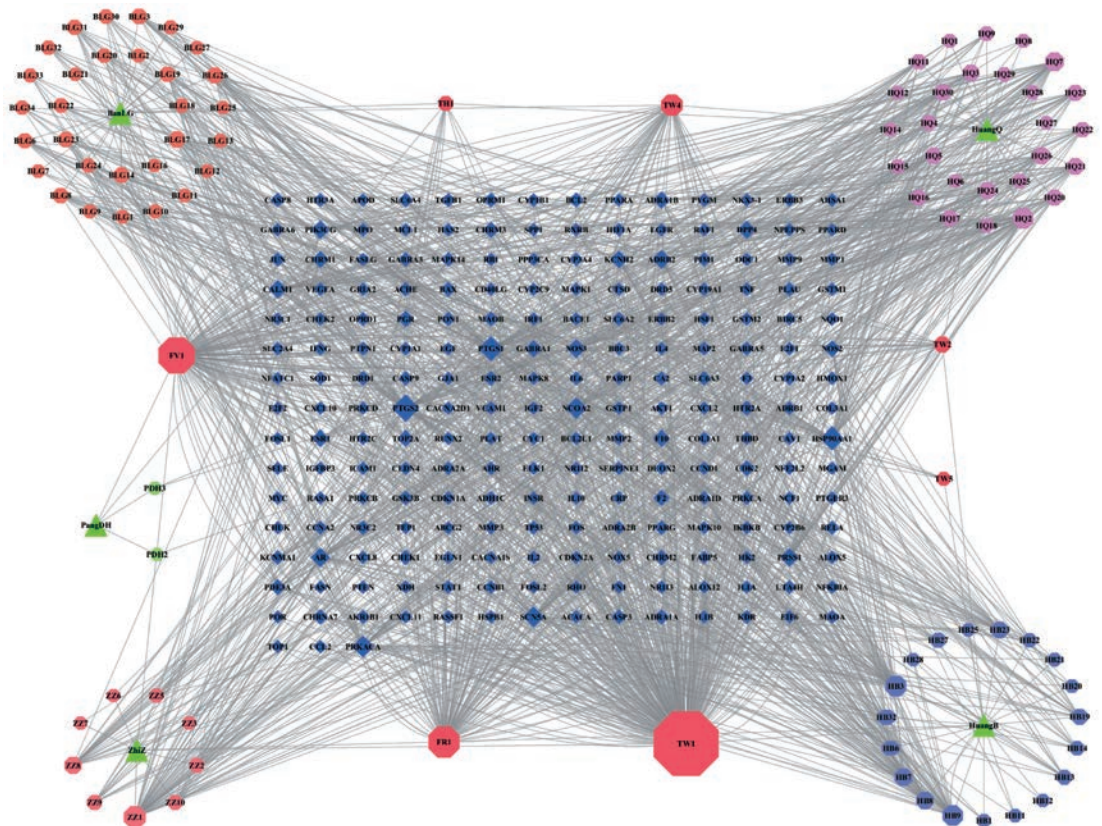


图2 中药 - 成分 - 共有靶点 - 疾病相互作用网络

Fig.2 Interaction network of TCM - ingredients - common targets - disease

表2 蓝芩口服液核心活性成分拓扑学性质

Tab.2 Topological properties of the core active ingredients of Lanqin Oral Liquid

No.	Mol ID	Molecule Name	degree
TW1	MOL000098	quercetin(槲皮素)	313
FV1	MOL000358	β -sitosterol(β -谷甾醇)	141
FR1	MOL000449	Stigmasterol(豆甾醇)	112
ZZ1	MOL000422	kaempferol(山柰酚)	55
TW4	MOL001689	acacetin(刺槐素)	52
HB3	MOL000785	palmatine(巴马汀)	48
HB9	MOL002331	N-Methylflindersine(N-甲基芸香碱)	45
HQ2	MOL000173	wogonin(汉黄芩素)	45
HQ7	MOL002714	baicalein(黄芩素)	35
HB7	MOL001454	Berberine(小檗碱)	29

越密切,颜色由蓝变黄程度与degree呈正相关。根据网络拓扑学参数进一步分析可见,所有节点的degree中位数为12,按条件筛选出核心靶点44个,详见图4。

2.5 富集分析

GO功能富集分析结果见图5。BP主要涉及血管生成、上皮细胞增殖、DNA结合转录因子活性的调节、凋亡信号通路等;CC主要涉及膜筏、囊泡内腔、RNA聚合酶II转录因子复合物等;MF主要涉及细胞因子受体结合、转录因子结合、蛋白激酶结合等。

共获得170条重要信号通路富集结果,主要涉及白细胞介素17(IL-17)信号通路、肿瘤坏死因子(TNF)信号通路、人巨细胞病毒感染等通路。气泡图见图6。

2.6 分子对接虚拟计算结果

分子对接结果见表3。分子对接结合能越小,表明分子间结合性越好。结果显示,degree排名前10的核心靶点与核心活性成分均能较好地结合。

3 讨论

本研究中通过网络药理学预测了蓝芩口服液治疗URTI的主要活性成分和潜在作用机制。根据中药-成分-共有靶点-疾病相互作用网络,槲皮素的degree最大,提示槲皮素在蓝芩口服液治疗URTI过程中发挥关键作用。槲皮素为天然黄酮醇,同时存在于栀子和黄柏中,具有显著的抗菌、抗病毒、抗炎、抗氧化、抗肿瘤细胞增殖、免疫调节等多种药理作用^[11]。有研究表明,槲皮素能通过阻断流感病毒与细胞膜上血凝素(HA2)亚基的相互作用,抑制病毒-细胞融合、干扰病毒的侵入过程等对抗流感病毒诱导的细胞凋亡,且其抗流感作用已经体外实验验证^[12]。黄芩中的黄芩素和汉黄芩素也能通过抑制流感病毒复制发挥抗流感作用^[13]。山柰酚等具有抗炎、抗氧化、调节免疫的药理作用^[14]。以上研究结论充

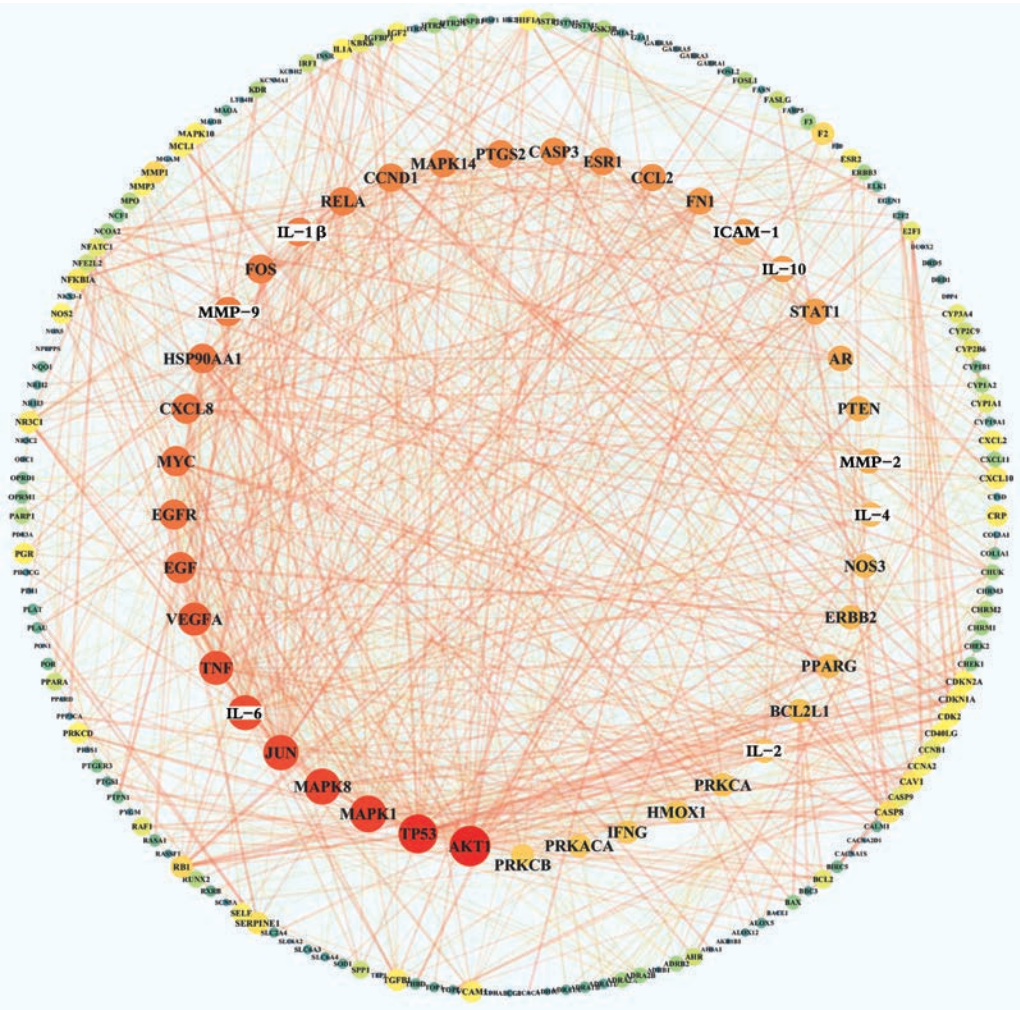


图 3 共有靶点的蛋白相互作用网络

Fig. 3 PPI network of common targets

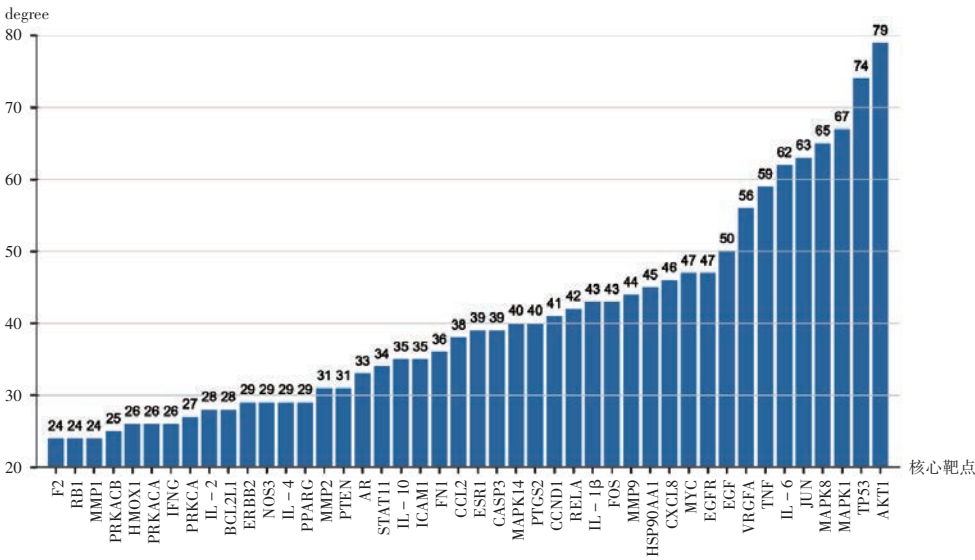


图 4 核心靶点的节点度值

Fig. 4 Node degree of core targets

分证实了蓝芩口服液治疗 URTI 的物质基础。

通过构建 PPI 网络,依据 degree 筛选得到核心靶点,包括 AKT1, TP53, MAPK1, MAPK8, JUN, IL - 6,

TNF, EGFR 等,体现了中药治疗疾病的多靶点、多通路特性。AKT1 为丝氨酸 - 苏氨酸蛋白激酶,其磷酸化激活后参与调节蛋白质合成、血管生成及细胞的增殖、代

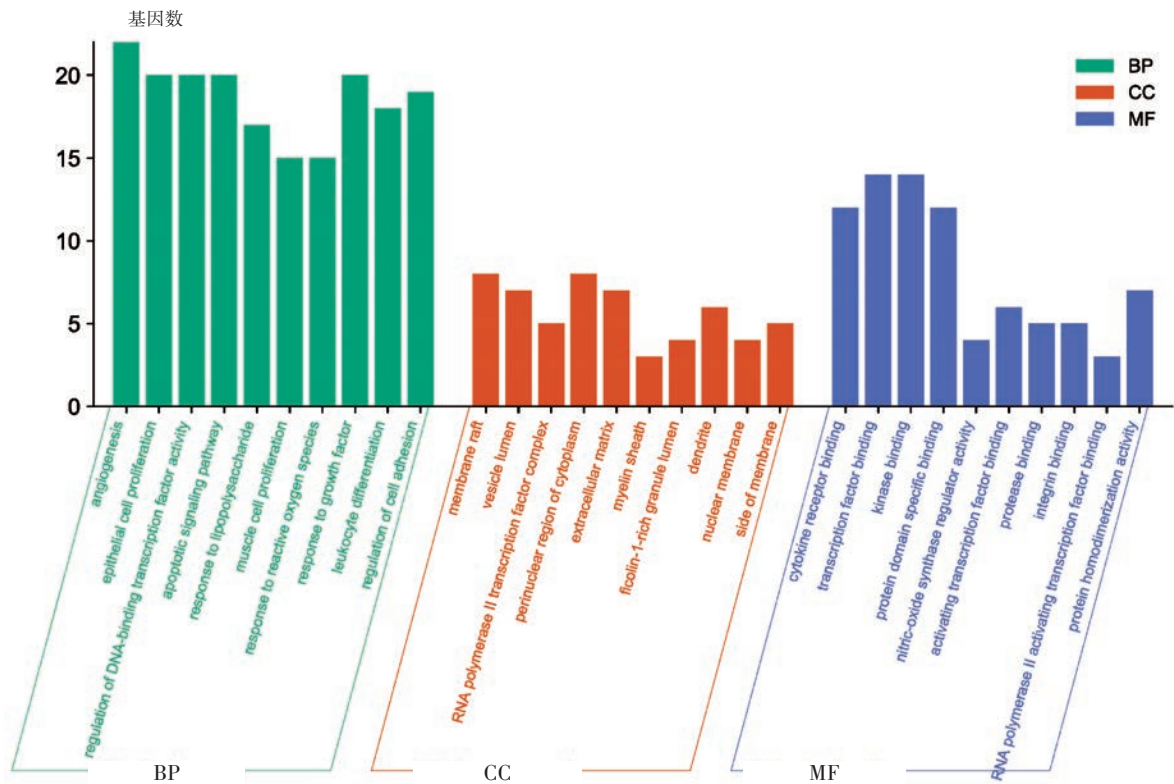


图5 GO功能富集分析结果

Fig. 5 Results of GO function enrichment analysis

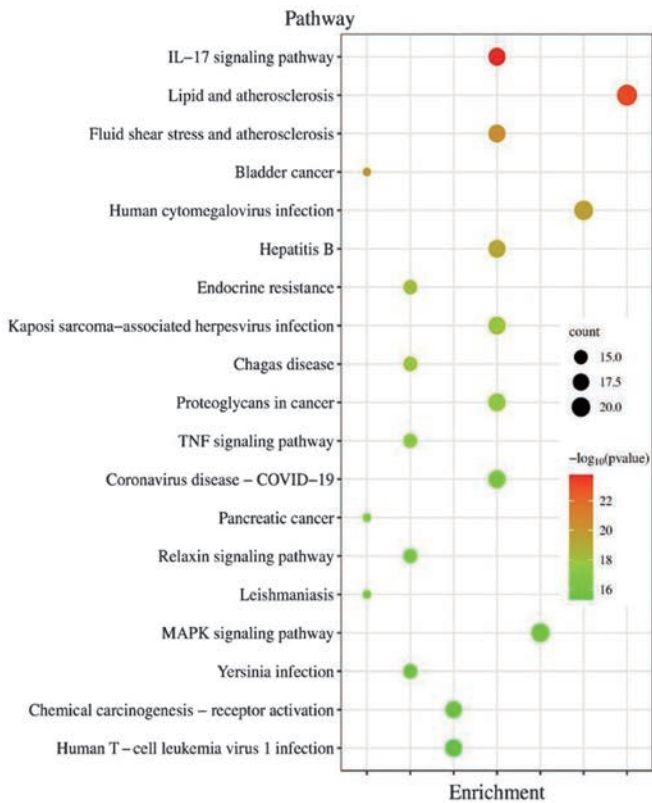


图6 KEGG通路富集分析结果

Fig. 6 Results of KEGG pathway enrichment analysis

谢、迁移等多种细胞过程。有研究表明,AKT1显性阴性突变体可显著抑制病毒RNA的表达,降低病毒衣壳蛋

白表达和病毒释放^[15],而靶向PI3K / AKT的激酶抑制剂能显著抑制中东呼吸综合征冠状病毒的复制。IL - 6和TNF则与免疫系统稳态和炎症反应过程密切相关^[16]。EGFR则在气道上皮细胞的损伤和修复过程中发挥作用^[17]。可见,蓝芩口服液可通过抑制流感病毒复制、调节机体自身免疫、保护血管内皮、减轻气道损伤等机制治疗UTRI。

GO和KEGG富集分析结果表明,蓝芩口服液主要通过干预细胞增殖、氧化应激反应、对活性氧的反应等生物过程,以及调节细胞因子活性、受体配体活性、DNA结合转录因子等分子功能发挥作用。KEGG分析结果显示,其治疗作用涉及了IL - 17信号通路、TNF信号通路、人巨细胞病毒感染等通路。临床研究显示,血清IL - 17水平与流感患儿的病情进展密切相关,可作为诊断和判断预后的重要指标^[18],其介导的信号通路在机体的自身免疫及对外来病原菌的免疫过程中都发挥了重要作用^[19]。TNF / NF - κ B信号通路则在机体自身的免疫调节中发挥重要作用^[20],推测蓝芩口服液可能通过抑制机体炎症反应,增强机体免疫功能,从而治疗UTRI。

本研究中构建了蓝芩口服液组方中药 - 成分 - 共有靶点 - 疾病的多层次网络,初步探索了其药效物质基础和作用机制,但亦有一定的局限性,如探索结果未

表3 蓝芩口服液核心活性成分与核心靶点分子对接结果(kJ/mol)

Tab. 3 Results of molecular docking between core active ingredients of Lanqin Oral Liquid and core targets (kJ/mol)

核心活性成分	AKT1 (4GV1)	TP53 (4MZI)	MAPK1 (6SLG)	MAPK8 (2XRW)	JUN (5T01)	IL-6 (1ALU)	TNF (5UUI)	VEGFA (3QTK)	EGF (1JL9)	EGFR (2GS2)
quercetin	-6.40	-7.52	-5.56	-6.34	-6.83	-6.99	-6.56	-5.69	-7.56	-6.15
β -sitosterol	-9.21	-8.16	-7.81	-8.14	-9.63	-7.55	-8.40	-7.10	-8.79	-8.52
Stigmasterol	-9.30	-9.33	-7.94	-8.75	-9.12	-7.72	-8.35	-7.43	-8.34	-8.57
kaempferol	-6.67	-6.61	-6.17	-6.39	-6.45	-6.59	-6.28	-5.80	-7.58	-6.44
acacetin	-7.40	-6.54	-6.71	-6.83	-7.38	-6.71	-6.72	-6.08	-7.63	-6.30
palmatine	-7.73	-6.65	-6.81	-7.55	-6.79	-6.21	-6.14	-6.59	-7.83	-6.92
N-Methylflindersine	-7.41	-7.46	-6.38	-6.32	-6.34	-6.04	-7.53	-6.59	-6.55	-6.68
wogonin	-7.44	-7.17	-6.18	-6.09	-6.33	-6.24	-6.65	-5.94	-7.00	-6.06
baicalein	-7.10	-6.61	-6.76	-6.10	-7.52	-6.81	-6.79	-6.35	-7.58	-6.44
Berberine	-7.21	-6.93	-7.98	-8.10	-7.55	-6.71	-7.13	-7.82	-7.68	-7.56

在体内外实验、临床试验中证实所得潜在活性成分和作用机制,且活性成分仅在体内达到一定浓度才能成为药效物质,未测定活性成分的具体含量。未来将进一步完善研究内容和方法,明晰蓝芩口服液的作用机制,从而使其能更好地应用于临床。

参考文献

[1] 林洁靑. 蓝芩口服液治疗小儿急性上呼吸道感染疗效观察[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(45): 141.

[2] 李 晟, 郑 磊. 基于真实世界数据的磷酸奥司他韦临床使用情况及安全性分析[J]. 中国药物警戒, 2021, 18(3): 250 - 255.

[3] 秦 凯. 蓝芩口服液与奥司他韦颗粒治疗小儿上呼吸道感染疗效比较[J]. 医学食疗与健康, 2019(16): 109 - 110.

[4] 温福堂, 温伟溪, 杨泰源, 等. 蓝芩口服液治疗手足口病患儿的有效性和安全性[J]. 中国药物经济学, 2020, 15(10): 56 - 58.

[5] 孙建民, 孙 颖, 李厚才. 青黛散联合蓝芩口服液治疗小儿流行性腮腺炎疗效观察[J]. 实用中医药杂志, 2020, 36(11): 1395.

[6] 陈雪飞. 蓝芩口服液联合阿昔洛韦治疗小儿水痘疗效分析[J]. 河北联合大学学报(医学版), 2013, 15(4): 534 - 535.

[7] 王新悦, 朱 越, 汪建民, 等. 撤针联合蓝芩口服液治疗小儿急性扁桃体炎疗效及安全性[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(24): 4739 - 4742.

[8] 王同迅. 蓝芩口服液在小儿疱疹性咽峡炎治疗中的应用效果[J]. 河南医学研究, 2020, 29(21): 3978 - 3979.

[9] 郑旭新, 俞月梅, 廖金枝, 等. 磷酸奥司他韦联合蓝芩口服液治疗儿童流感的临床研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(14): 1554 - 1557.

[10] 王咏超, 梁志顺. 磷酸奥司他韦颗粒联合蓝芩口服液治疗小儿早期流感样临床疗效[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(36): 83 - 84.

[11] LI Y, YAO J, HAN C, et al. Quercetin, Inflammation and

Immunity[J]. Nutrients, 2016, 8(3): 167.

[12] DI PETRILLO A, ORRÙ G, FAIS A, et al. Quercetin and its derivatives as antiviral potentials: A comprehensive review[J]. Phytother Res, 2022, 36(1): 266 - 278.

[13] SEONG RK, KIM JA, SHIN OS. Wogonin, a flavonoid isolated from Scutellaria baicalensis, has anti-viral activities against influenza infection via modulation of AMPK pathways[J]. Acta Virologica: International Journal, 2018, 62(1): 78 - 85.

[14] DEVI KP, MALAR DS, NABAVI SF, et al. Kaempferol and inflammation: From chemistry to medicine[J]. Pharmacological Research, 2015, 99: 1 - 10.

[15] ESFANDIAREI M, LUO H, YANAGAWA B, et al. Protein Kinase B / Akt Regulates Cocksackievirus B3 Replication through a Mechanism Which Is Not Caspase Dependent[J]. Journal of Virology, 2003, 78(8): 4289 - 4298.

[16] YOKOTA K, SATO K, MIYAZAKI T, et al. Characterization and Function of Tumor Necrosis Factor and Interleukin - 6 - Induced Osteoclasts in Rheumatoid Arthritis [J]. Arthritis Rheumatol, 2021, 73(7): 1145 - 1154.

[17] 李文宏, 雷 婷, 马嘉鑫, 等. 麻杏石甘汤对哮喘模型大鼠气道损伤及 EGFR 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(7): 1 - 10.

[18] 魏君茹, 张 贝, 张广阳, 等. 柴黄颗粒联合奥司他韦治疗小儿急性上呼吸道感染的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2021, 36(1): 72 - 75.

[19] BECHARA R, MCGEACHY MJ, GAFFEN SL. The metabolism - modulating activity of IL - 17 signaling in health and disease [J]. Journal of Experimental Medicine, 2021, 218(5): e20202191.

[20] YU H, LIN L, ZHANG Z, et al. Targeting NF - κ B pathway for the therapy of diseases: mechanism and clinical study [J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5(1): 209.

(收稿日期: 2022 - 08 - 19; 修回日期: 2023 - 05 - 22)